UNIVERSITÉ DE LAUSANNE - FACULTÉ DE MÉDECINE
SERVICE DE PÉDIATRIE
Directeur: Professeur L S. Prod'hom
DIVISION AUTONOME DE CYTOGÉNÉTIQUE ET DE GÉNÉTIQUE HUMAINES
Directeur: Dr E. Juillard, Professeur associé

Aberrations chromosomiques: problèmes particuliers de conseil génétique

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Lausanne
pour l'obtention du grade de docteur en médecine

par

ARNALDO CATTI

Médecin diplômé de la Confédération Suisse

Originaire de Locarno, Tessin

Lausanne
Multi-Office
1975

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE - FACULTÉ DE MÉDECINE
SERVICE DE PÉDIATRIE
Directeur: Professeur L. S. Prod'hom
DIVISION AUTONOME DE CYTOGÉNÉTIQUE ET DE GÉNÉTIQUE HUMAINES
Directeur: Dr E. Juillard, Professeur associé

Aberrations chromosomiques: problèmes particuliers de conseil génétique

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Lausanne
pour l'obtention du grade de docteur en médecine

par

ARNALDO CATTI

Médecin diplômé de la Confédération Suisse

Originaire de Locarno, Tessin

Lausanne
Multi-Office
1975

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE

FACULTÉ DE MÉDECINE

Le Conseil de la faculté de médecine de l'Université de Lausanne, après avoir pris connaissance des rapports favorables de MM. les professeurs

L. S. PROD'HOM et E. JUILLARD

et sans se prononcer sur les opinions du candidat, autorise l'impression de la thèse intitulée :

Aberrations chromosomiques : problèmes particuliers de conseil génétique

présentée par Monsieur

ARNALDO CATTI

Médecin diplômé de la Confédération Suisse

pour l'obtention du grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Lausanne, le 2 septembre 1975

Le Doyen :
Prof. G. Candardjis

UNIV. LEIDEN BIBL.

PLAN

A. INTRODUCTION GENERALE

B. RISQUE D'ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES DANS LA DESCENDANCE DES PORTEURS D'UNE INVERSION PERICENTRIQUE

I. Introduction

II. Observation personnelle

III. Analyse des observations d'inversion péricentrique rapportées dans la littérature

IV. Etude comparative entre les données actuellement disponibles chez l'homme et les faits établis en cytogénétique expérimentale

V. Conclusions

C. RISQUE D'ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES DANS LA DESCENDANCE DES INDIVIDUS QUI ONT ETE EXPOSES A DES AGENTS CHROMOSOMOCLASTOGENES

I. Introduction

II. Observation personnelle

III. Conclusions

D. RESUME

E. BIBLIOGRAPHIE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546809_0021

A. INTRODUCTION GENERALE

En médecine, la notion d'un risque très élevé de mongolisme (ou trisomie 21) chez les enfants des mères âgées de plus de quarante ans, est très bien connue. D'autre part, plusieurs auteurs ont signalé le grave danger d'aberrations chromosomiques dans la descendance des porteurs d'une translocation entre deux chromosomes.

Le but du présent travail est d'attirer l'attention sur deux autres facteurs importants dans la génèse des aberrations chromosomiques.

L'un concerne la présence, chez des individus par ailleurs parfaitement normaux, d'une modification de la structure chromosomique appelée " inversion péricentrique ".

L'autre, est l'exposition à des agents biologiques, chimiques et physiques (par exemple les virus de l'herpes, les drogues hallucinogènes et les radiations ionisantes) qui déterminent des cassures chromosomiques.

B. RISQUE D'ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES DANS LA DESCENDANCE DES PORTEURS D'UNE INVERSION PERICENTRIQUE .

I. INTRODUCTION .

L'inversion péricentrique est l'une des innombrables altérations possibles de la structure chromosomique normale. Il s'agit du remaniement qui résulte de l'inversion de 180° d'un ségment plus ou moins long, chez n'importe lequel des différents chromosomes [79]. La représentation schématique et le mécanisme de ce remaniement structural, sont illustrés respectivement par la fig.1 et la fig.2 .

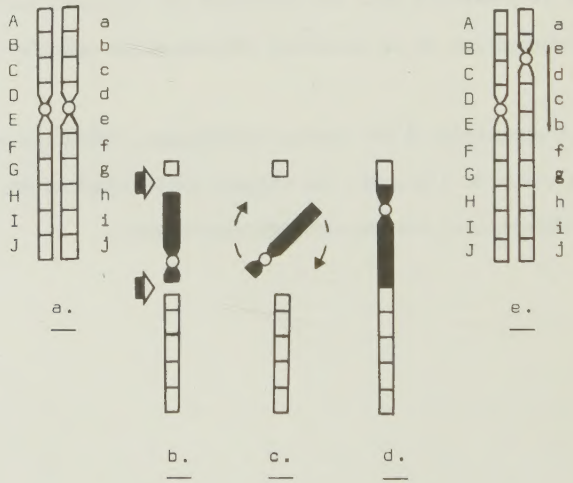


Fig.1 - Représentation schématique de l'inversion péricentrique: (a) Paire de chromosomes homologues (ou qui présentent la même séquence de gènes). La division en parties égales (ABCDEFGHIJ-abcdefghij) symbolise très grossièrement la séquence des gènes. Le petit cercle entre le bras court (ABCD-abcd) et le bras long (EFGHIJ-efghij) représente le centromère. (b) Cassure du bras court et du bras long d'un des deux chromosomes homologues. (c) Inversion de 180° du ségment compris entre les deux cassures. (d) Resoudure du ségment inversé. (e) Paire de chromosomes homologues dont l'un est normal (ABCDEFGHIJ) et l'autre a été remanié par une inversion péricentrique (aedcbfghij).

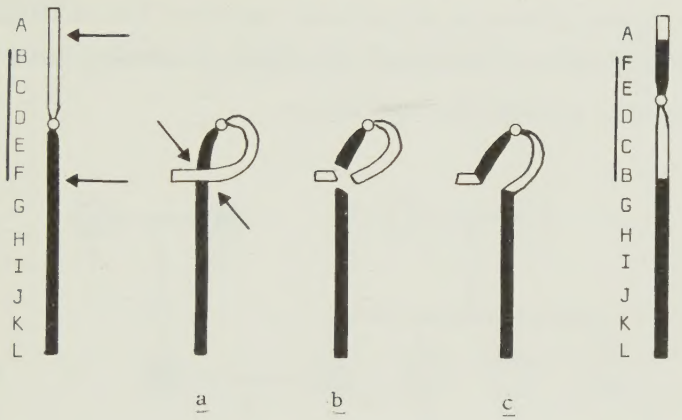


Fig. 2 - Mécanisme de l'inversion péricentrique : (a) Formation d'une boucle dans laquelle le centromère est inclu. (b) Double cassure à l'interséction du bras court et du bras long. (c) Resoudure dans le sens inversé.

Le phénotype des individus qui portent une inversion péricentrique est tout à fait normal car, par définition, ce remaniement structural ne comporte ni perte ni gain de matériel génétique. Cependant, parmis les déscendants de ces derniers, il a été signalé un nombre relativement important de malformés, qui tous présentent des aberrations chromosomiques d'un autre type que l'inversion péricentrique. A ces cas, s'ajoute une observation personnelle qui concerne un enfant atteint de trisomie 21 (ou mongolisme) dont le père, et d'autres membres de la famille, présentent une inversion péricentrique d'un chromosome No 10.

D'autre part, chez plusieurs espèces végétales et animales, l'existence de relations entre l'inversion péricentrique et d'autres aberrations chromosomiques a été clairement démontrée.

Dans le but de tester l'hypothèse que le risque d'aberrations chromosomiques chez les déscendants des porteurs d'une inversion péricentrique, est plus élevé que dans la population générale, les études suivantes ont été faites: (1) Une analyse des observations d'inversion péricentrique rapportées dans la littérature. (2) Une étude comparative entre les données actuellement disponibles chez l'homme et les faits établis en cytogénétique expérimentale.

II. OBSERVATION PERSONNELLE.

Etude clinique.

L'anamnèse familiale ne révèle rien de particulier (voir l'arbre généalogique à la fig. 3).

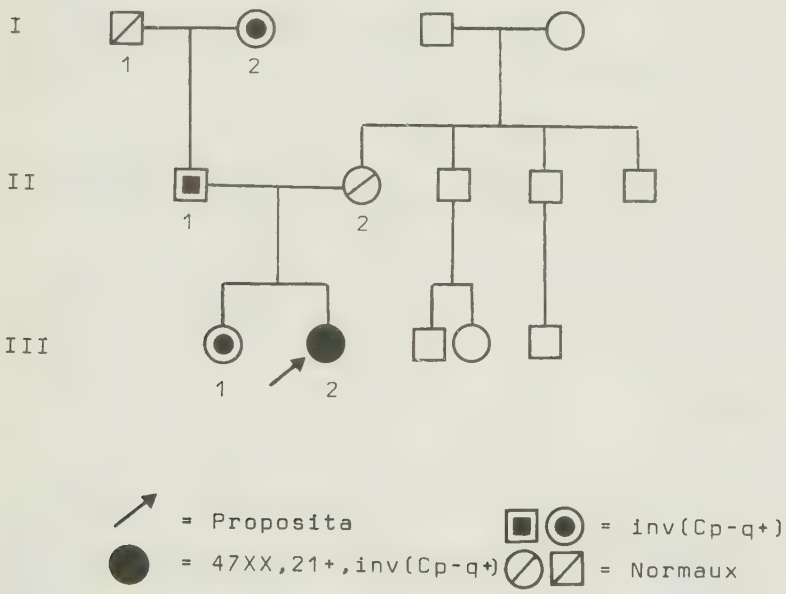


Fig. 3 - Observation personnelle: Arbre généalogique.

La proposita (III-2) est née au terme d'une grossesse très bien supportée et l'accouchement s'est déroulé sans complications.

A la naissance elle avait un poids de 3150gr, une taille de 49cm et un périmètre crânien de 32,5cm. A ce moment, le père (II-1) et la mère (II-2) étaient âgés respectivement de 30 et 27 ans.

Dès les premières heures de vie il a été possible de poser le diagnostic de syndrome de Down. Ce dernier est objectivé par la présence des signes dysmorphiques suivants: Hypotonie neuro-musculaire et hyperlaxité ligamentaire généralisées. Brachycéphalie et présence d'une troisième fontanelle. Base du nez aplatie et élargie Pavillons des oreilles petits, sans lobules. Fentes palpébrales mongoloïdes. Discret épicanthus bilatéral. Taches de Brushfield iriennes. Macroglossie. Cou court avec hyperlaxité de la peau à la nuque. Membres courts par rapport au tronc. Mains et pieds courts et larges. Clinodactylie et brachymésophalangie du cinquième doigt. Pli palmaire transverse bilatéral. Profond pli plantaire entre la base du premier et du deuxième orteil. Dermatoglyphes typiques: Triradius axial distal (t'') avec figure hypothénarienne à ouverture cubitale, boucle à ouverture cubitale à la pulpe de tous les doigts et figure ouverte à la base du gros orteil. En outre, les malformations internes suivantes ont été diagnostiquées: Communication inter - ventriculaire. Sténose duodénale sur pancréas annulaire. Hydronéphrose droite sur sténose pyélo-urétérale.

Etude cytogénétique.

Casuistique: Le caryotype a été déterminé chez la proposita (III-2), sa soeur (III-1), ses parents (II-1 et (II-2) et grands-parents paternels (I-1 et I-2).

Matériel et méthodes: Les préparations chromosomiques ont été confectionnées à partir de sang total cultivé in vitro selon la technique de Moorhead et coll.[60]. Cinquante métaphases par individu ont été caryotypées.

Résultats: Dans toutes les cellules analysées de la proposita (III-2) le caryotype (fig.4) comporte deux aberrations distinctes: (1) Un chromosome No 21 surnuméraire, c'est à dire une trisomie 21. (2) Un chromosome No 10 remanié par une inversion péricentrique.

ig.4 - Observation personnelle: Caryotype de la proposita. Les deux flèches indiquent respectivement le chromosome No 10 remanié par une inversion péricentrique et le chromosome No 21 surnuméraire.

Chez la grand-mère paternelle (I-2), le père (II-1) et la soeur (III-1), toutes les cellules examinées comportent un chromosome No 10 remanié par une inversion péricentrique. Le reste du caryotype est normal (fig.5) .

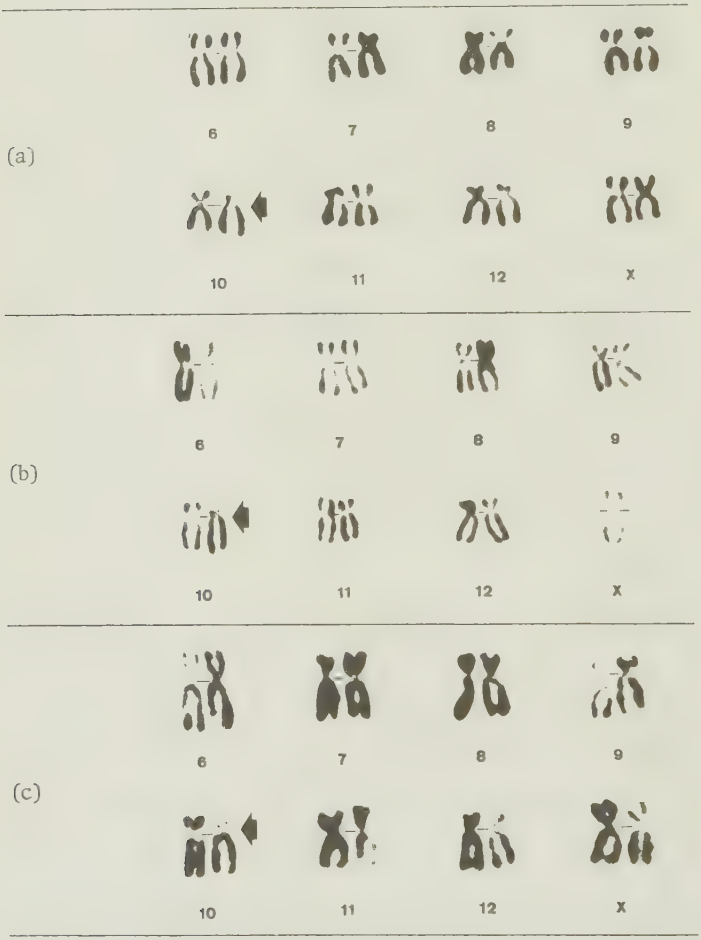


Fig.5 - Observation personnelle: Chromosomes du groupe 6-12-X : (a) De la grand-mère paternelle. (b) Du père. (c) De la soeur.

Le caryotype du grand-père paternel (I-1) et de la mère (II-2) ne comporte aucune anomalie.

Discussion .

La proposita présente un syndrome de Down classique. Son caryotype comporte une trisomie 21 et un chromosome No 10 remanié par une inversion péricentrique. Comme dans tous les autres cas de mongolisme, le syndrome de Down est l'expression phénotypique de la trisomie 21, et n'est nullement en rapport avec l'inversion péricentrique d'un chromosome No 10.

La mère et le grand-père paternel présentent un phénotype et un caryotype normal. Le père, la soeur et la grand-mère maternelle ont également un phénotype normal. Leur caryotype par contre, comporte une inversion péricentrique identique à celle décelée chez la proposita.

Ainsi, pour cette famille les faits suivants peuvent être affirmés: (1) Le chromosome No 10 remanié par une inversion péricentrique a été transmis par la grand-mère paternelle au père, et par ce dernier à la proposita ainsi qu'à sa soeur. Comme dans les autres cas d'inversion péricentrique, la présence du chromosome No 10 anormal n'a déterminé aucune anomalie phénotypique. (2) En plus de l'inversion péricentrique familiale, la proposita présente une trisomie 21 associée à un syndrome de Down classique. Le chromosome No 21 surnuméraire lui a été transmis soit par le père soit par la mère.

Dans cette situation particulière, le problème posé est celui d'une éventuelle relation entre l'inversion péricentrique du père, et la trisomie 21 de la proposita. Pour démontrer l'existence d'une telle relation, il faudrait au moins prouver que le chromosome No 21 surnuméraire a été transmis par le père, ce qui est malheureusement tout à fait impossible.

III. ANALYSE DES OBSERVATIONS D'INVERSION PERICENTRIQUE RAPPORTEES DANS LA LITTERATURE .

Au tableau I sont portées les observations d'inversion péricentrique familiale qui ne comportent aucun cas d'aberration d'un autre type. Pour toutes ces observations l'analyse des arbres généalogiques respectifs permet d'affirmer les faits suivants: (1) Le chromosome remanié a été transmis à plusieurs générations successives aussi fréquemment que le chromosome homologue normal. (2) La fertilité des porteurs du chromosome remanié est à peu près égale à celle des individus dont le caryotype est normal. (3) L'incidence d'abortus spontanés n'est pas supérieure à celle observée dans la population générale.

Ces faits démontrent que d'une façon générale, dans ces familles, la présence d'une inversion péricentrique n'a pas déterminé des modifications sensibles des mécanismes fondamentaux de la reproduction.

Tableau I: Observations d'inversion péricentrique familiale sans cas d'aberration d'un autre type.

	AUTEUR	INVERSION
1	Lele et coll.[49]	No 1
2	Summit et Atnip[82]	No 2
3	Weitkamp et coll.[86]	No 2
4	Walzer et coll.[85]	No 2
5		Y
6	Cohen et Davidson[16]	No 3
7	Jacobs et coll.[39]	C
8		C
9		C
10	Chandra et Hungerford[12]	D
11	Crandall et Sparkes[18]	No 15
12	Dahl[19]	Y

Légende: Chromosome C = un des chromosomes du groupe 6 - 12 - X
Chromosome D = un des chromosomes du groupe 13 - 15.

Le tableau II résume le données principales des observations d'inversion péricentrique familiale qui comportent chacune un cas d'aberration du nombre des chromosomes. Il s'agit donc d'observations analogues à l'étude personnelle présentée plus haut.

Chez les propositi, le phénotype anormal est toujours l'expression de l'aberration du nombre des chromosomes, et n'est nullement modifié par l'inversion péricentrique.

Dans les familles respectives, les porteurs d'une inversion péricentrique sont tous normaux, et leur fertilité est comparable à celle des individus dont le caryotype est normal. En outre, l'incidence d'abortus spontanés n'est pas significativement supérieure à celle observée dans la population générale.

Tableau II: Observations d'inversion péricentrique familiale avec cas d'aberration du nombre des chromosomes.

	AUTEUR	PROPOSITUS			PERE		MERE	
		INV	ABERRATION NUMERIQUE	PHENOTYPE	INV	PHENOTYPE	INV	PHENOTYPE
13	De Grouchy[33]	C	Trisomie C	Malf. mult.	+	Normal	-	Normal
14	Berger et coll.[7]	Y	Trisomie 21	Down	+	Normal	-	Normal
15	Sparkes et coll.[77]	Y	Trisomie 21	Down	+	Normal	-	Normal
16	Baheux et coll.[5]	Y	Trisomie 21	Down	+	Normal	-	Normal
17	Solomon et coll.[76]	Y	47,XXY	Klinefelter	+	Normal	-	Normal

Légende: PERE: INV+ = Inversion péricentrique identique à celle du propositus. Le reste du caryotype est normal.
MERE: INV- = Pas d'inversion péricentrique. Caryotype normal.

Au tableau III sont portées les observations d'inversion péricentrique familiale qui comportent chacune un cas d'aberration structurale complexe.

Pour plus de clarté, la situation dans ces familles est expliquée par l'exemple de l'observation 18. Les données principales de cette dernière sont les suivantes: (1) Les parents du propositus sont phénotypiquement normaux. Le caryotype du père ne comporte aucune anomalie. Chez la mère par contre, un chromosome No 21 a été remanié par une inversion péricentrique. (2) Le propositus présente des malformations multiples. Son caryotype comporte également un chromosome No 21 anormal. Cependant, la taille et la position du centromère de ce dernier sont nettement différentes de celles du chromosome No 21 anormal de la mère.

Dans toutes ces observations, le remaniement structural décelé chez le propositus a été interprèté comme un exemple possible d'une "duplication-déficience". Cette aberratio qui est en relation directe avec l'inversion péricentrique, sera traitée dans le prochain paragraphe.

Dans la famille 22, la mère ainsi que la grand-mère maternelle ont présenté de multiples abortus spontanés. Chez les autres familles aucun fait important n'est signalé.

Tableau III: Observations d'inversion péricentrique familiale avec cas d'aberration complexe.

	AUTEUR	PERE ou MERE		PROPOSITUS	
		INVERSION	PHENOTYPE	ABERRATION COMPLEXE	PHENOTYPE
18	Schmid[70]	No 21	Normal	No 21	Malf. mult.
19		No 21	Normal	No 21	Malf. mult.
20	Gray et coll.[29]	No 21	Normal	No 21	Malf. mult.
21	Ellis et coll.[24]	No 21	Normal	No 21	Malf. mult.
22	Ferguson-Smith[25]	No 10	Normal	No 10	Malf. mult.

Au tableau IV sont portées les observations de cas isolés d'inversion péricentrique. Dans les observations 23, 26-29 et 33 le caryotype des parents est normal, et dans les autres aucune étude familiale n'a été faite.

A noter que dans les cas 23 et 33 de ce tableau et les cas 1 et 5 du tableau I il s'agit de la même publication mais d'observations différentes.

Tableau IV: Observations de cas isolés d'inversion péricentrique.

	AUTEUR	INVERSION
23	Lele et coll.[49]	No 1
24	Carr et coll.[9]	No 2
25	De Grouchy et coll.[30]	No 2
26	De Grouchy[32]	C
27	Wong et coll.[90]	C
28	Cohen et coll.[14]	No 15
29	Hooft et coll.[35]	Y
30	Jacobs et coll.[37]	Y
31	Jacobs et Ross[38]	Y
32	McIlree et coll.[59]	Y
33	Walzer et coll.[85]	Y

Discussion .

Sur un total de trente-trois observations rapportées dans la littérature, vingt-deux concernent une inversion péricentrique familiale.

Dans douze familles, le chromosome remanié a été transmis à plusieurs générations successives sans accident apparent (observations 1 - 12, tableau I). Dans dix familles par contre, un des membres présente, soit une aberration du nombre des chromosomes (observations 13 - 17, tableau II), soit un remaniement structural complexe (observations 18 - 22, tableau III).

Il s'agit donc de deux situations précises pour lesquelles la responsabilité d'une inversion péricentrique peut être discutée: L'une comporte des aberrations numériques dont il est bien connu qu'elles résultent toutes d'une " non-disjonction " méiotique. L'autre concerne des remaniements structuraux complexes qui ont été interprètés comme des " duplications-déficiences " possibles. Dans aucune de ces deux situations la relation avec une inversion péricentrique peut être prouvée.

IV. ETUDE COMPARATIVE ENTRE LES DONNEES ACTUELLEMENT DISPONIBLES CHEZ L'HOMME ET LES FAITS ETABLIS EN CYTOGENETIQUE EXPERIMENTALE .

Les données actuellement disponibles chez l'homme font suspecter l'existence de relations entre l'inversion péricentrique et, d'une part des aberrations du nombre des chromosomes, et d'autre part un remaniement structural d'un type particulier.

En cytogénétique expérimentale, l'existence de telles relations a été demontrée par l'étude de la méiose chez plusieurs espèces végétales et animales.

Pour comprendre les mécanismes en cause, il faut d'abord définir clairement la méiose d'une cellule germinale normale, ainsi que les particularités dans le cas d'une inversion péricentrique.

La méiose normale.

La méiose correspond à deux divisions nucléaires successives accompagnées d'une seule division des chromosomes [20]. Il s'agit du processus fondamental de la maturation des cellules germinales (ou gamétogénèse) qui réduit de moitié le nombre des chromosomes, de diploide (2n) à haploide (n). Sans cette réduction,la fusion de deux gamètes conduirait à un doublement du nombre des chromosomes à chaque génération.

Les phénomènes essentiels de la méiose normale sont illustrés schématiquement par la figure 6 [40,66,87,88]: (1) L'appariement (Fig.6-a,b). Il s'agit d'un phénomène absolument spécifique qui associe intimement côte à côte, gène par gène, deux chromosomes homologues (ou qui portent une identique séquence de gènes).

La paire de chromosomes ainsi appariés est appelée un "bivalent". Cette association intime entre deux chromosomes homologues est la "conditio sine qua non" de la recombinaison génétique (ou "crossing over"), ainsi que de la répartition normale des chromosomes dans chacune des cellules germinales filles lors de la première division. A la phase de l'appariement, l'acide desoxyribonucléique de chaque chromosome est doublé (ou "réduplication de l'ADN"). Sans cette synthèse d'acide desoxyribonucléique, les chromosomes des cellules filles comporteraient seulement la moitié du matériel génétique original. (2) Les liaisons chiasmatiques ou chiasmas (Fig.6-c,d,e). Il s'agit d'unions entre des points précis d'un chromosome et les points précis correspondants de l'autre chromosome. Ces unions sont la base de la récombinaison génétique ou "crossing over". En admettant que la méiose schématisée à la figure 6 se déroule chez un individu donné, l'un des deux chromosomes qui s'apparient porte le matériel génétique qui a été transmis par le père, et l'autre le matériel génétique qui a été transmis par la mère de cet individu. Du "crossing over" résulte un mélange de ces deux informations génétiques, et c'est ce mélange qui est transmis à la génération suivante. (3) Première division (Fig.6-f). Les deux chromosomes se séparent et passent chacun dans l'une des deux cellules filles. (4) Deuxième division (Fig.6-g). Chaque chromosome se divise en deux dans le sens de la longueur. Etant donné qu'au début de la méiose l'acide desoxyribonucléique a été redupliqué, chacune des moitiés resultantes porte la totalité du matériel génétique original.

A la première et deuxième division, la séparation des chromosomes est dite "disjonction méiotique", et la répartition de ces derniers dans les cellules filles est dite "ségrégation méiotique".

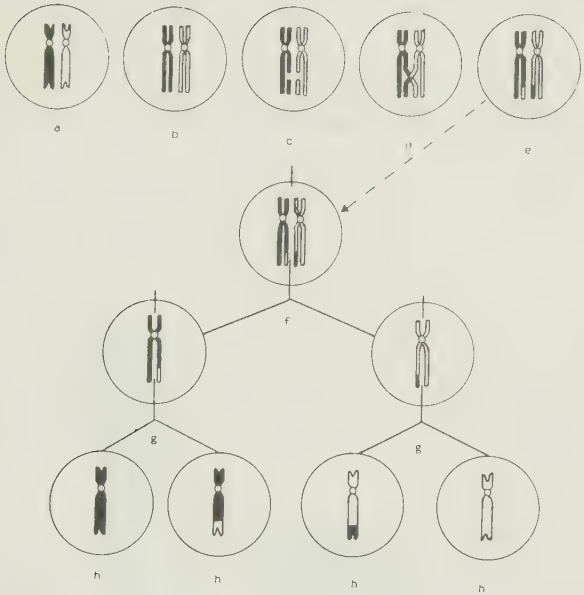


Fig.6 - Représentation schématique des phénomènes essentiels de la méiose normale: (a) Appariement d'une paire de chromosomes homologues et réduplication de l'ADN. (b) Individualisation de deux chromatides par chromosome. (c) Cassure des chromatides adjacentes. (d) Liaison chiasmatique. (e) Crossing over terminé. (f) Première division. (g) Deuxième division. (h) Les quatre gamètes.

La méiose dans le cas d'une inversion péricentrique.

La méiose d'une paire de chromosomes dont un a été remanié par une inversion péricentrique présente certaines particularités. Ces particularités sont spécifiquement liées à la différence de la position d'une partie des gènes portés par l'un des deux chromosomes, par rapport à la position des gènes correspondants de l'autre chromosome [56,57].

Sur le schéma de la figure 7-a il apparait clairement que l'association côte à côte habituelle ne permet pas l'appariement des gènes du ségment "DEFGHIJKLM" du premier chromosome aux gènes correspondants "mlkjihgfed" du deuxième chromosome. Pour réaliser l'appariement de tous les gènes, le bivalent forme une boucle inversée. Cet artifice n'est évidamment pas réalisable lorsque le ségment inversé est très court. Dans ce cas l'appariement est incomplet (Fig. 7-b).

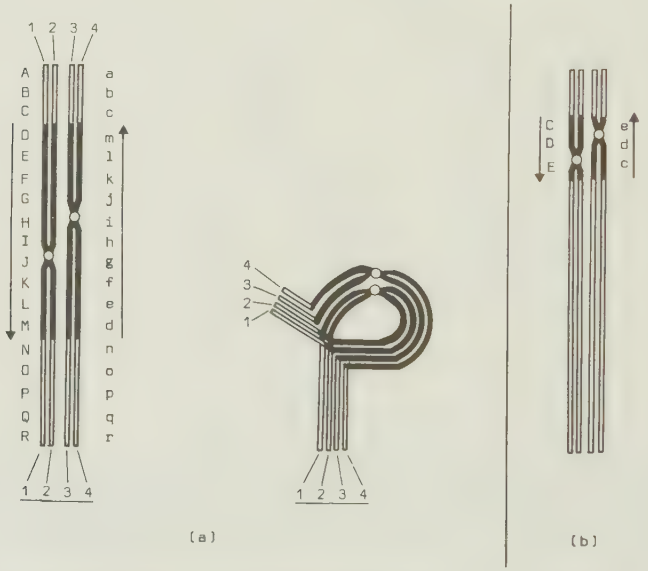
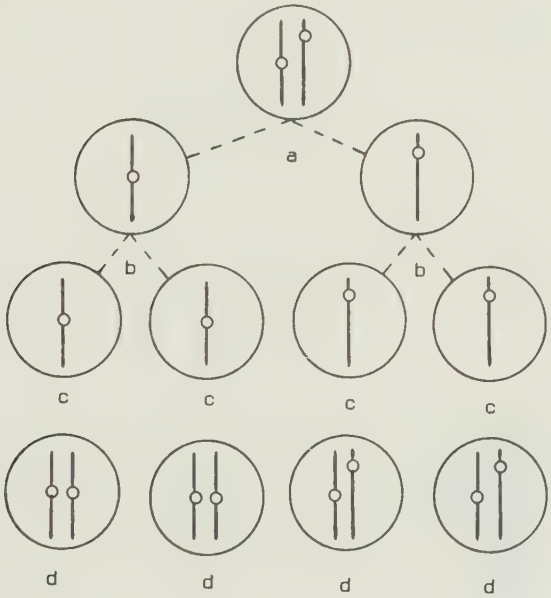


Fig.7 - Représentation schématique des modes d'appariement d'un chromosome remanié par une inversion péricentrique à son homologue normal. (a) Ségment inversé long: Appariement de tous les gènes par la formation d'une boucle inversée. (b) Ségment inversé court: Association côte à côte habituelle. Dans ce cas les gènes homologues correspondants aux ségments "CDE" et "edc" ne peuvent pas s'apparier.

L'appariement d'une paire de chromosomes dont un a été remanié par une inversion péricentrique présente donc les particularités suivantes: (1) La formation d'une boucle par le bivalent lorsque le ségment inversé est long. (2) Un appariement incomplet lorsque le ségment inversé est court.

Le plus souvent, ces modes d'appariement particuliers n'ont aucune conséquence et la méiose se poursuit normalement (fig.8).



ig.8 - Ségrégation méiotique normale d'une paire de chromosomes homologues dont un a été remanié par une inversion péricentrique: (a) Première division. (b) Deuxième division. (c) Les quatre gamètes.
En outre en bas de la figure sont schématisés les quatre zygotes (ou oeufs fécondés) possibles (d): 50% avec une paire de chromosomes normaux et 50% avec un chromosome normal et un homologue remanié par une inversion péricentrique.

Cependant, dans deux situations particulières, des modifications du mode d'apparie- nt résultent d'ultérieurs mécanismes anormaux. L'une est en relation avec la formation une boucle par le bivalent, lorsque l'inversion est longue, et l'autre est en relation ec l'appariement incomplet dans le cas d'une inversion courte.

Risque de duplications-déficiences dans le cas d'une inversion péricentrique longue.

Lorsqu'une liaison chiasmatique a lieu à l'intérieur de la boucle formée par le bivalent, il en résulte le remaniement structural appelé "duplication-déficience"[8,83]. Les détails du mécanisme de cette dernière sont illustrés par la figure 9. La figure 10 schématise l'ensemble de la méiose dans le cas d'une duplication-déficience.

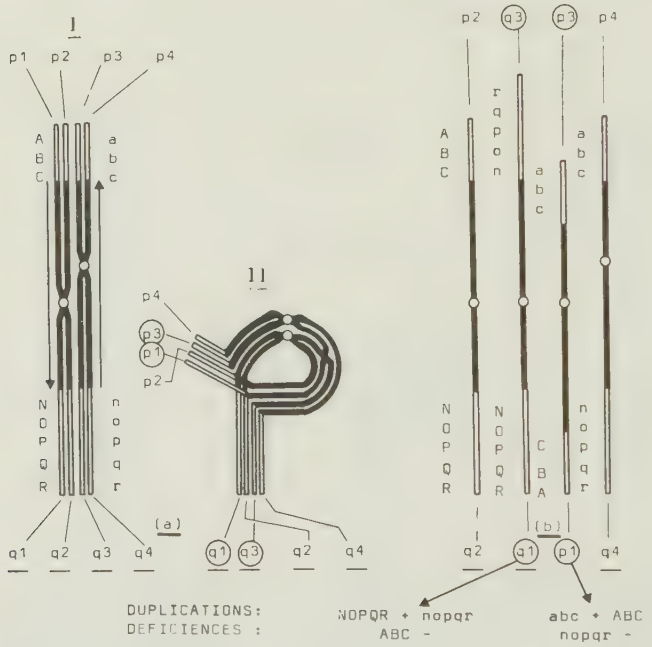
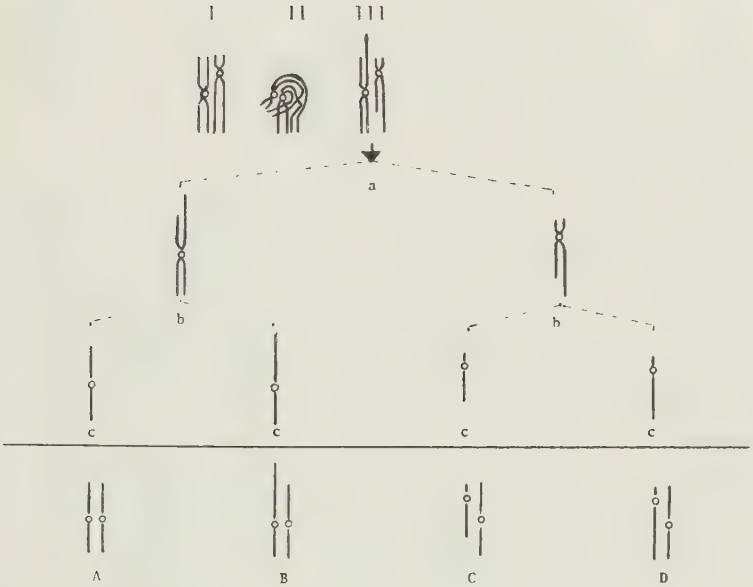


Fig.9 - Représentation schématique du mécanisme de la duplication-déficience:(a-I)Paire de chromosomes homologues dont un est normal et l'autre est remanié par une inversion péricentrique. Les deux chromatides du chromosome normal sont marquées p1q1 et p2q2. Les deux chromatides du chromosome remanié sont marquées p3q3 et p4q4. (a-II)Appariement par la formation d'une boucle et liaison chiasmatique à l'intérieur de la boucle. Pour comprendre les conséquences de la liaison chiasmatique il faut suivre d'un bout à l'autre chaque chromatide: Si l'on part de p1 et traverse le croisement de la liaison chiasmatique on aboutit à p3. Si l'on part de q1 et traverse le même croisement on aboutit à q3. Si l'on part de p2 et p4 on aboutit respectivement à q2 et q4. (b)Résultat du crossing over. Pour une meilleure illustration les quatre chromatides (deux pour chacun des nouveaux chromosomes) sont mises séparément. Les chromatides p2q2 et p4q4 correspondent chacune à une chromatide intacte respectivement du chromosome original normal et du chromosome original remanié. La chromatide q3q1 par contre, comporte une duplication partielle du bras long (NOPQR + rqpon) et une déficience partielle du bras court(-ABC). De même, la chromatide p3p1 comporte une duplication partielle du bras court(abc + CAB) et une déficience partielle du bras long(-nopqr).



g.10 - Méiose d'une paire de chromosomes homologues dont un présente une inversion péricentrique, dans le cas d'une duplication-déficience: (I) Paire de chromosomes dont un a été remanié par une inversion péricentrique. (II) Appariement par la formation d'une boucle et liaison chiasmatique à l'intérieur de la boucle. (III) Crossing over terminé. (a) Première division. (b) Deuxième division. (c) Les chromosomes des quatre gamètes.

En outre en bas de la figure sont schématisés les chromosomes des quatre zygotes (ou oeufs fecondés) possibles: (A) Paire de chromosomes normaux. (B) Un chromosome normal et un chromosome qui présente une duplication partielle du bras long et une déficience partielle du bras court. (C) Un chromosome normal et un chromosome qui présente une duplication partielle du bras court et une déficience partielle du bras long. (D) Paire de chromosomes dont un est remanié par une inversion péricentrique.

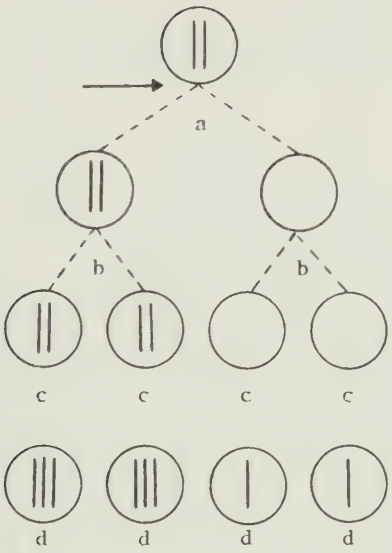
Risque d'aberrations du nombre des chromosomes dans le cas d'une inversion courte.

Lorsque l'inversion est courte le bivalent ne forme pas de boucle. Dans ce cas l'appariement, c'est à dire l'association gène par gène, est impossible dans la région qui correspond au ségment inversé. De ce fait, dans toute cette région aucune liaison chiasmatique (ou union d'un point précis d'un chromosome au point précis correspondant de l'autre chromosome) ne peut avoir lieu.

Dans un bivalent formé par un chromosome normal et son homologue remanié par une inversion péricentrique courte, la recombinaison génétique est donc diminuée [79,80] Pour compenser cette diminution, le nombre des liaisons chiasmatiques est proportion nellement augmenté dans les bivalents formés par les autres paires de chromosomes homologues de la cellule germinale considérée. Cet effet sur les autres bivalents est appelé "effet interchromosomique" [2,42,50,61,63,64,75,78]. Enfin, de l'augmenta tion anormale des liaisons chiasmatiques dans les bivalents des autres paires de chromosomes, résulte - chez ces derniers - un risque significativement accru de non-disjonction à la première division méiotique [81].

A propos de l'effet interchromosomique, il faut préciser qu'il a été observé non seulement dans les cas d'une inversion péricentrique courte, mais également dans toutes les autres situations qui comportent une diminution de la recombinaison génétique [17,51,65].

Le mécanisme et les conséquences d'une non-disjonction à la première division méiotique sont illustrés par la figure 11. La ségrégation méiotique d'une paire de chromosomes homologues dont un présente une inversion péricentrique et la non-disjonction simulatanée d'une autre paire de chromosomes sont schématisées à la figure 12.



.11 - Représentation schématique d'une non-disjonction à la première division méiotique. (a) Première division. Non-disjonction et ségrégation anormale. (b) Deuxième division. (c) Les quatre gamètes.
En outre en bas de la figure sont schématisés les zygotes (ou oeufs fecondés) possibles: 50% trisomiques et 50% monosomiques.

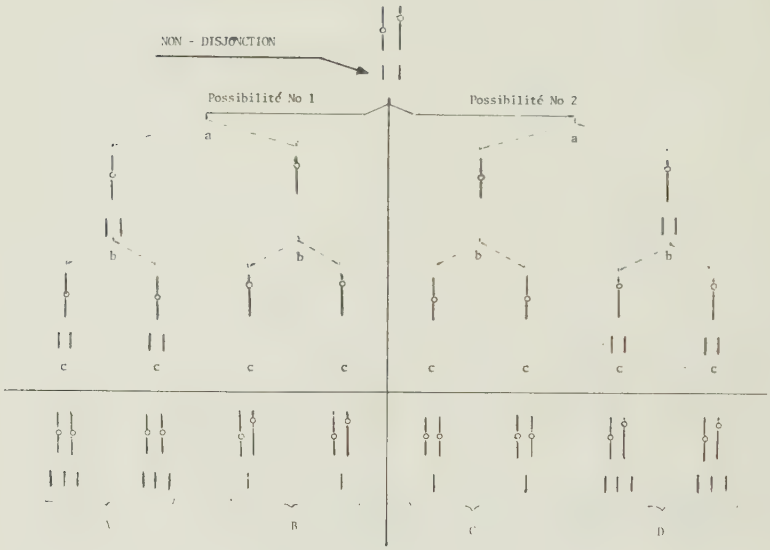


Fig.12 - Ségrégation méiotique d'une paire de chromosomes homologues dont un présente une inversion péricentrique et non-disjonction simultanée d'une autre paire de chromosomes à la première division. (a) Première division. Ségrégation anormale des deux chromosomes qui ne se sont pas disjoints. (b) Deuxième division. (c) Les gamètes possibles.

En outre en bas de la figure sont schématisés les zygotes (ou oeufs fécondés) possibles: (A) Trisomie. (B) Inversion péricentrique et monosomie. (C) Monosomie. (D) Inversion péricentrique et trisomie.

scussion.

De très vastes études chez plusieurs espèces végétales et animales, prouvent
e la présence d'une inversion péricentrique dans une cellule germinale immature
termine des modifications de la méiose. Dans des situations particulières, ces
difications sont la cause de duplications-déficiences ou d'aberrations du nombre
s chromosomes.

Pour des raisons évidentes, dans notre espèce, il n'a pas été possible d'étudier
méiose chez des porteurs d'une inversion péricentrique. Néanmoins, des recherches
ez nombreux patients qui consultent pour stérilité, il ressort clairement que les
énomènes fondamentaux (appariement; chiasmas et crossing over; disjonction et
grégation aux deux divisions) correspondent tout à fait à ceux qui ont été observés
cytogénétique expérimentale [26,53,54,55].

Il faut donc admettre que chez l'homme également, dans le cas d'une inversion
ricentrique longue, l'appariement est réalisé par la formation d'une boucle. Par
nséquent, la possibilité de duplications-déficiences ne saurait être mise en doute.

Dans le cas d'une inversion péricentrique courte, de toute évidence l'appariement
it être incomplet. Toutefois, il n'est pas permis de conclure sans autre, que de
tte modification de la méiose résultent des phénomènes interchromosomiques. D'autre
rt, l'existence de tels phénomènes dans notre espèce est bien documentée.
analyse de l'ensemble des observations d'aberrations chromosomiques démontre que
coexistence de deux ou plusieurs aberrations différentes dans une même famille,
t plus fréquente que ne le voudrait le simple hasard [6,31,44,45]. En outre, une
écente étude statistique de Dutrillaux et Lejeune[22] prouve que le risque de
isomie 21 dans la descendance d'une femme porteuse d'une translocation entre deux
romosomes du groupe 13-15, est de cinq à dix fois plus élevé que dans la population
énérale.

V. CONCLUSIONS .

Les données actuellement disponibles chez l'homme et les faits établis en cytogénétique expérimentale concordent dans tous les points essentiels. Ainsi, malgré l'absence de preuves formelles, il faut admettre que le risque d'aberrations chromosomiques dans la descendance des porteurs d'une inversion péricentrique est plus élevé que dans la population générale.

Chez les enfants de chaque porteur considéré individuellement, "a priori" la probabilité de duplications-déficiences ou d'anomalies du nombre des chromosomes semble être peu importante. Toutefois, l'inversion péricentrique étant transmise à un grand nombre d'individus, elle peut être responsable d'une proportion non négligeable de malformés. Le fait que jusqu'à maintenant l'on ait découvert que quelques exemples possibles, n'est nullement en contradiction avec une telle affirmation. En effet, la cytogénétique humaine ne s'est développée que depuis très peu d'années. D'autre part, d'une façon générale, la recherche d'une vraie étiologie par l'examen des parents a été très souvent négligée.

RISQUE D'ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES DANS LA DESCENDANCE DES INDIVIDUS QUI ONT ETE EXPOSES A DES AGENTS CHROMOSOMOCLASTOGENES .

INTRODUCTION .

Le qualificatif "chromosomoclastogène" s'applique aux agents physiques, chimi-
es et biologiques qui déterminent des cassures chromosomiques [68]. D'après les
nnaissances actuelles ces derniers sont: Les radiations ionizantes. Les rayons
traviolets. Les ondes éléctro-magnétiques. Les ultrasons. Quelques deux cent
bstances chimiques. Plusieurs virus [1,13,67,73,74]. Les mécanismes par lesquels
s différents agents déterminent des cassures chromosomiques ont été récemment
alysés par Hirschhorn et Cohen [34].

Lorsqu'un chromosome subit une ou plusieurs cassures il peut y avoir l'une des
ois évolutions suivantes (fig. 13): (1)Les points de cassure se resoudent et
chromosome reprend sa forme originale normale. (2)Les points de cassure ne se
soudent pas et du chromosome original ne reste qu'un nombre variable de fragments.
y a de fortes chances que l'un ou l'autre de ces derniers soit eliminé lors de
visions cellulaires ultérieures. Pour cette raison, dans ce cas l'on parle d'aber-
tion structurale "instable". (3)Les points de cassure se resoudent selon un
dre anormal et il en résulte une aberration structurale "stable".

Lorsque le chromosome normal est reconstitué l'on parle de "restitution".
rsque par contre des cassures résulte une aberration structurale, l'on dit qu'il
a "non restitution".

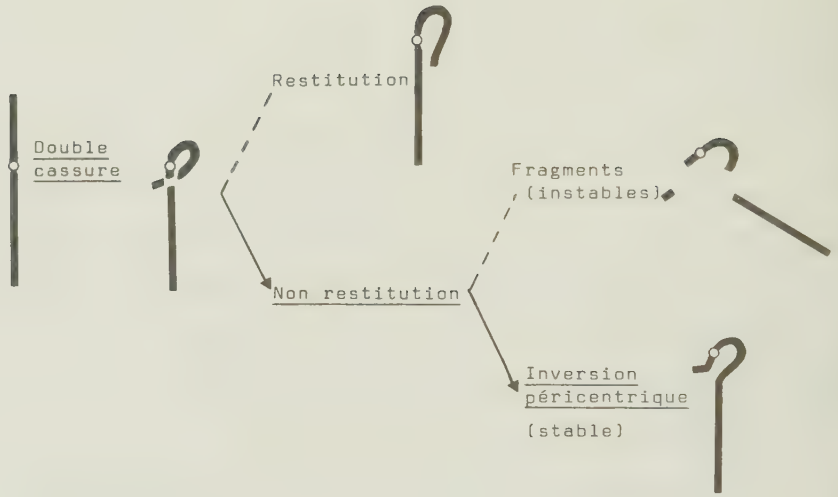


Fig.13 - Représentation schématique des évolutions possibles après des cassures chromosomiques: (A) Restitution. (B) Non restitution: (a) Fragments du chromosome original. (b) Inversion péricentrique comme exemple d'un des remaniements structuraux possibles.

Chez des individus qui ont été exposés à des agents chromosomoclastogènes il est possible de déceler les anomalies chromosomiques survenues dans les cellules du sang périphérique, de la moelle osseuse et de la peau. Le degré de l'atteinte des gonades par contre, ne peut être évalué que par l'examen systematique des enfants que ces individus auront ultérieurement. La plus vaste étude de ce type est celle qui est en cours depuis plusieurs années chez les survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki [3,4,62].

D'autres études analogues concernent des adeptes à différentes drogues, surtout e "LSD" ("D-lysergic acid diethylamide")[21,15,23,28]. Les résultats préliminaires e toutes ces études, démontrent qu'il sera extrèmement difficile d'arriver à des onclusions précises. La difficulté majeure est représentée par l'impossibilité de éléctionner des témoins adéquats, difficulté d'autant plus grande que l'incidence es aberrations chromosomiques dans la population générale n'est pas encore suffisam-ent connue [52].

D'autre part, il n'arrive pour ainsi dire jamais que des individus qui ont été xposés à des agents chromosomoclastogènes, se présentent spontanément ou soient dressés pour examen cytogénétique, dans le but d'établir un pronostic pour leur escendance. Dans la pratique courante, l'on est toujours confrontés à des situations oposeés, à savoir celles qui comportent un enfant atteint d'une aberration structu-ale dont il s'agit d'établir l'étiologie par l'étude des parents.

Il est généralement admis que dans une large proportion de telles situations, a cause la plus probable du remaniement est l'action d'agents chromosomoclastogènes. ependant, à ma connaissance, la responsabilité de ces derniers n'a pu être démon-reé dans aucun des innombrables cas d'aberration structurale rapportés dans la ittérature.

L'observation personnelle qui va suivre, concerne un remaniement structural mplexe chez une petite fille débile mentale dont la mère présente des stigmates idents d'une atteinte par des agents chromosomoclastogènes.

II. OBSERVATION PERSONNELLE.

Etude clinique.

L'arbre généalogique est représenté à la figure 14.

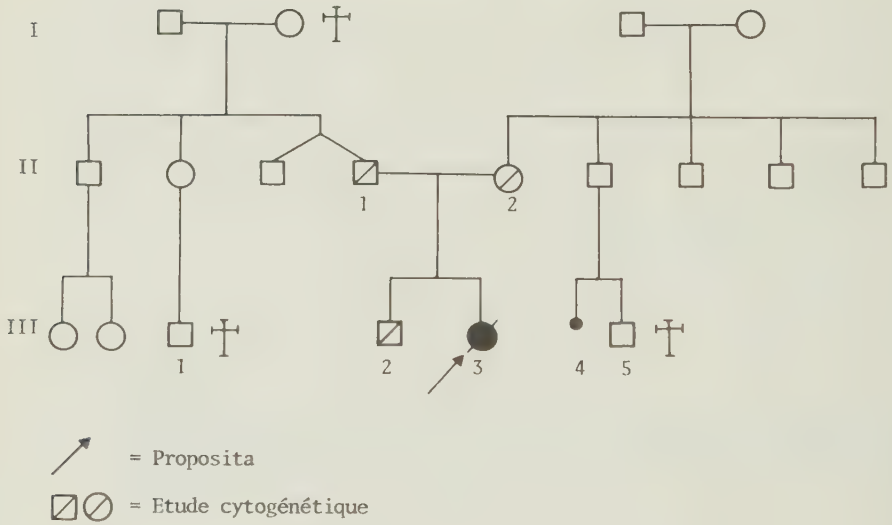


Fig.14 - Observation personnelle: Arbre généalogique.

Une tante paternelle a eu un enfant mort-né (III-1) sur néphropathie grave probable. Un fils (III-5) d'un oncle maternel, décédé à l'âge de cinq jours, présentait une large communication interventriculaire ainsi qu'une fistule oesophago-trachéale. En outre la femme du même oncle a présenté un abortus spontané (III-4) à douze semaines de gestation.

Le frère (III-2), ainé de 22 mois, est normal et en excellente santé habituel-
.e. Au moment de la naissance de la proposita, le père (II-1) et la mère (II-2)
ıvaient respectivement 36 et 28 ans. Les deux sont en parfaite santé. Le père est
ıgriculteur et la mère est sage-femme.

Durant une période comprise entre 7 ans et 4 mois avant la conception de la
›roposita, la mère a subi différents examens radiologiques dont la dose d'exposi-
:ion totale est d'environ 10R. Six ans avant la même conception elle a soigné
›endant plusieurs jours trois patientes soumises à une radiothérapie gynécologi-
ique (radium 226). Il ressort de mesures faites dans des conditions analogues
que cette dose d'exposition ne devrait pas avoir dépassé 0,2R.

La proposita est née au 270^{e} jour d'une grossesse sans complications. L'accouche-
ment s'est déroulé normalement. A la naissance son poids était de 2400gr (à peine
au dessus du percentile 10), sa taille 46cm (percentile 10-25) et sa circonfé-
rence crânienne de 31cm (au percentile 10). Dès les premiers jours de vie, l'entou-
rage a été frappé par un stridor inspiratoire et surtout par un cri d'un timbre
particulier, simulant le miaulement d'un chat. Ce dernier symptome a immédiatement
fait suspecter un syndrome du cri du chat. D'autres signes dysmorphiques ont permis
de confirmer ce diagnostic: Hypertélorisme marqué, objectivé par une distance inter-
canthale de 2,7cm (97^{e} percentile d'après Laestadius et coll.[43]). Epicanthus
et strabisme divergeant bilatéral. Pavillons auriculaires implantés bas et nette
hypoplasie du maxillaire inférieur. Pli palmaire transverse bilatéral et dermato-
glyphes assez typiques comportant notamment un triradius axial en position t' ainsi
qu'une boucle à la base du troisième espace interdigital des deux côtés. L'examen
du larynx a montré que ce dernier est malformé et trop petit. Plusieurs examens
cliniques et paracliniques, pratiqués à intervals réguliers, n'ont mis en évidence
aucune autre malformation.

A l'âge de deux ans et dix mois, le cri plaintif particulier persistait. Le po et la taille sont respectivement de 9kg et 84cm, les deux nettement en dessous du troisième percentile. La microcéphalie, à peine perceptible à la naissance, s'est très sensiblement aggravée. En effet le périmètre crânien ne mesure que 42cm contr 46,8cm au percentile 3. D'après le "Denver Developmental Screening Test", Le dével pement psycho-moteur est gravement retardé, l'âge mental correspondant au maximum à six mois et le développement moteur à environ cinq mois.

Etude cytogénétique.

Casuistique: Le caryotype a été déterminé chez la proposita (III-3), son frère (III-2), son père (II-1) et sa mère (II-2).

Matériel et méthodes: Les préparations chromosomiques ont été confectionnées à partir de sang total cultivé in vitro selon la technique de Moorhead et coll. [60 Les échantillons de sang ont été prélevés sept mois après la naissance de la proposita. Chez la mère, un échantillon supplémentaire de contrôle a été prélevé dix-huit mois plus tard.

En outre chez la proposita les techniques supplémentaires suivantes ont été utilisées: Préparations chromosomiques de fibroblastes obtenus par culture in vitro d'une biopsie de peau. Autoradiographies après marquage à la thymidine tritiée selon la technique de Schmid [69]. Mesure de chromosomes préparés selon la technique du "squash" [36].

Résultats: Chez la proposita (III-2) au total 200 métaphases ont été examinées. Chaque cellule contient 46 chromosomes dont trois nettement anormaux (fig.15). A l'aide des différentes techniques utilisées il a été possible de déterminer qu'il s'agit de: (1) Un chromosome No 5 qui présente un bras court nettement raccourci et qui en plus porte du matériel supplémentaire à l'extremité de son bras long. (2) Un chromosome No 7 en anneau. (3) Un chromosome No 15 qui porte également du matériel supplémentaire à l'extrémité de son bas long.

g.15 - Observation personnelle: Caryotype de la proposita.

Les trois chromosomes anormaux ont résulté des mécanismes suivants: (a) A la
ite de quatre cassures suivies de resoudures anormales, une partie d'une chromo-
me No 7 a été transloqué sur le bras long d'un chromosome No 5 et une autre partie
r le bras long d'un chromosome No 15. Du reste du chromosome No 7 a résulté un
neau. Il s'agit donc d'une double translocation balancée, c'est à dire d'un

échange qui n'a comporté ni gain ni perte sensible de matériel génétique (fig.1 (b) Deux cassures supplémentaires ont déterminé le raccourcissement du bras cou du même chromosome No 5 qui a été remanié par la translocation, soit par simple délétion, soit par un mécanisme plus complexe mais équivalent à une délétion qu à l'effet sur le matériel génétique concerné (pour plus de détails voir Catti e Schmid[10]).

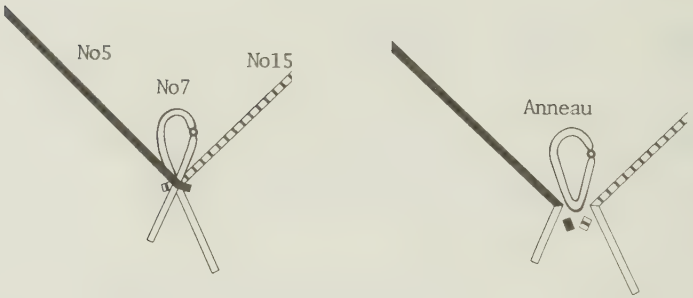


Fig.16 - Observation personnelle: Représentation schématique de la double transl cation balancée décelée chez la proposita.

Le caryotype de la proposita comporte donc deux aberrations distinctes: (1) Une délétion partielle (ou un remaniement équivalent) du bras court d'un chr some No 5. (2) Une double translocation balancée.

Chez la mère (II-2) au total 225 métaphases ont été étudiées. 12 cellules(5,8%) ontiennent, soit un chromosome en anneau, soit un fragment de chromosome sans centro-ère (ou fragment acentrique). Les anneaux et fragments acentriques sont de taille ariable et correspondent à des chromosomes différents d'une cellule à l'autre (voir ableau V). En outre 18 cellules (8%) contiennent un chromosome dont la morpholo-.e générale est conservée mais qui présente une nette cassure du bras court ou du ras long. Dans ces 18 cellules également, il s'agit toujours de chromosomes diffé-ents.

ableau V - Observation personnelle: Aberrations chromosomiques décelées dans 12 des 225 cellules examinées chez la mère de la proposita.

Cellules	CHROMOSOMES ANORMAUX	
	No	Aberration
1	1	Anneau de taille variable
2	6	
3	7	
4	9	
5	11	
6	12	
7	2	Fragments acentriques de taille variable
8	3	
9	9	
10	10	
11	11	
12	13	

Chez le père (II-1) et le frère (III-2) l'examen de 50 cellules n'a révélé ucune anomalie.

Discussion .

La proposita présente un syndrome du cri du chat classique [11,41,46,47,58, 84,89]. Son caryotype comporte une lésion du bras court d'un chromosome No 5 ainsi qu'une double translocation balancée. Comme dans tous les autres cas de syndrome du cri du chat, ce dernier est l'expression phénotypique de la lésion du bras court d'un chromosome No 5[48] et n'est nullement en rapport avec la double translocation balancée.

Il est extrèmement important de relever que l'ensemble des anomalies du caryotype ont résulté d'au moins six cassures chez trois chromosomes complètement différents. La possibilité de recombinaisons méiotiques est donc totalement exclue.

Chez la mère, sur 225 métaphases analysées, 12(5,8%) contiennent soit un chromosome en anneau soit un fragment acentrique, et 18(8%) un chromosome qui présente une nette cassure. Les chromosomes anormaux sont toujours différents d'une cellule à l'autre.

Ce dernier fait prouve formellement qu'il s'agit non pas d'aberrations constitutionnelles mais d'anomalies chromosomiques qui sont survenues à un moment quelconque de la vie de cette mère.

Pour l'étiologie de ces anomalies acquises il faut discuter: (1) Une prédisposition génétique aux cassures chromosomiques. (2) L'action d'agents chromosomoclastogènes.

Une fragilité chromosomique particulière a été observée chez plusieurs patients atteints d'anémie de Fanconi [71,72] ou de syndrome de Bloom [27]. Dans tous ces cas, la plupart des chromosomes présentent des cassures à différents niveaux. Cependant, malgré l'énorme fréquence de cassures, la proportion des cellules qui portent des chromosomes remaniés (anneaux, fragments et autres modifications structurales) est extrèmement petite.

Chez la mère de la proposita, la présence de 8% de cellules avec un seul chromosome cassé, ne rend absolument pas compte d'une fragilité chromosomique suffisamment importante pour expliquer le pourcentage relativement très élevé de cellules qui portent un anneau ou un fragment acentrique. Par contre, le type et la répartition des remaniements indiquent clairement qu'il s'agit de séquelles de dégats causés par des agents chromosomoclastogènes. Il est généralement admis qu'assez rapidement après les cassures déterminées par ces derniers, la plupart des chromosomes reprennent leur forme normale. Dans quelques cellules persistent des fragments ou des aberrations structurales stables. Selon la gravité des modifications du caryotype, ces cellules anormales survivent ou sont éliminées à plus ou moins brève échéance.

Ainsi, il est pratiquement certain que les très graves anomalies chromosomiques décelées chez la proposita ont résulté de l'atteinte d'une cellule germinale de la mère lors de l'exposition à des agents chromosomoclastogènes.

D'après l'anamnèse il s'agit vraisemblablement de radiations ionizantes. A ce propos il faut relever que des dégats chromosomiques assez importants ont été observés chez un certain nombre d'individus qui ont subi de très faibles irradiations [1].

III. CONCLUSIONS .

Malgré l'absence de preuves formelles, la responsabilité de la génèse d'un bon nombre d'aberrations structurales doit être attribuée aux agents chromosomoclastogènes. L'observation personnelle qui vient d'être présentée en est un exemple concret.

Dans un proche futur, l'introduction de systèmes automatiques pour l'analyse du caryotype permettra de déterminer avec précision l'effet de ces agents sur la constitution chromosomique. A ce propos il est important de relever que pratiquement tous les agents qui déterminent des cassures chromosomiques ont en même temps un effet mutagène, tératogène et oncogène. Dès lors, il est tout à fait évident que l'intérêt d'une surveillance constante de l'incidence d'aberrations structurales dans une population donnée, dépasse largement les limites de la génétique.

D. RESUME

1. Risque d'aberration chromosomique dans la descendance des porteurs d'une inversion péricentrique.

Jusqu'à ce jour trente-quatre observations d'inversion péricentrique (dont une personnelle)ont été signalées. Vingt-trois de ces observations concernent une inversion péricentrique familiale. Dans douze familles, le chromosome remanié a été transmis à plusieurs générations successives sans accident apparent. Dans onze familles par contre, l'attention est attirée par la présence chez l'un des membres, soit d'une aberration structurale complexe, soit d'une anomalie du nombre des chromosomes.

Chez plusieurs espèces végétales et animales, il a été établi que dans le cas d'une inversion péricentrique, l'appariement méiotique est modifié. De cette modification peuvent résulter des duplications-déficiences ou des aberrations du nombre des chromosomes.

Dans notre espèce, la preuve formelle de l'existence de tels mécanismes anormaux ne peut pas être apportée. Toutefois, des études de la méiose chez de nombreux patients qui consultent pour stérilité, il ressort clairement que les phénomènes fondamentaux correspondent tout à fait à ceux qui ont été observés en cytogénétique expérimentale.

Ainsi, il faut admettre que le risque d'aberrations chromosomiques dans la déscendance des porteurs d'une inversion péricentrique est plus élevé que dans la population générale.

2. Risque d'aberrations chromosomiques dans la descendance des individus qui ont été exposés à des agents chromosomoclastogènes.

Par de nombreuses études "in vivo" et "in vitro", il a été établi que des agents physiques tels les radiations ionizantes, quelques deux cent substances chimiques et plusieurs virus déterminent des cassures chromosomiques. De ces dernières peuvent résulter des aberrations structurales qui sont transmises aux générations suivantes.

Dans la pratique courante l'on est souvent confrontés à des cas d'aberration structurale dont il faut admettre que la cause la plus probable est l'exposition à des agents chromosomoclastogènes, mais la responsabilité de ces derniers ne peut être prouvée.

Chez une petite fille atteinte d'un syndrome du cri du chat nous avons décelé de graves anomalies chromosomiques qui de toute vraisemblance ont résulté de l'atteinte d'une cellule germinale de la mère lors de l'exposition à des radiations ionizantes.

E. BIBLIOGRAPHIE

1. ABBATT,J.D.: Cytogenetics effects of irradiations. Environmental Health Series, Washington 999-RH-33: 23 (1968).
2. ALEXANDER,M.L.: The effect of two pericentric inversions upon crossing over in Drosophila melanogaster. Univ. Texas Publ. 5204: 219 (1952).
3. AWA,A.A.; BLOOM,A.D.; YOSHIDA,M.C.; NERIISHI,S. et ARCHER,P.C.: Cytogenetic stud of the offspring of atom bomb survivors. Nature 218: 367 (1968).
4. AWA,A.A.; NERIISHI,S.; SOFUNI,T.; MATSUI,T.; OKADA,H. et HAMILTON,H.B.: On the frequency of aberrant karyotypes in Hiroshima and Nagasaki populations. Abstract, Annual Meeting Jap. Soc. Hum. Genet., Tokyo (1971).
5. BAHEUX,G.; EMERIT,Ingrid et ROUX,Ch.: Trisomie 21 et anomalie de structure de 1' Ann.Génét. 13: 191 (1970).
6. BERGER,R.: Contribution à l'étude cytogénétique des leucémies humaines. Thèse. Paris (1963).
7. BERGER,R.; LEJEUNE,J. et ROY,J.: Trisomie 21 et Y métacentrique. Ann. Génét.13 : 187 (1970).
8. BRIDGES,C.B.: Duplications. Anat.Rec. 15: 357 (1919).
9. CARR,D.H.: Chromosomal anomalies with special reference to Klinefelter's syndrome Trans.amer.Ass.Genito-Urinary Surgeons 54: 9 (1962).
10. CATTI,A. et SCHMID,W.: A pericentric inversion, 5p-q+, and additional complex rearrangements in a case of cri-du-chat syndrome. Cytogenetics 10: 50 (1971)
11. CAVALIERI,S.; MASTELLA,G. et TIEPOLO,L.:La sindrome della voce del gatto. Il Fracastoro 57: 369 (1964).
12. CHANDRA,H.S. et HUNGERFORD,D.A.: An aberrant autosome (13-15) in a human female and her father, both apparently normal. Cytogenetics 2: 34 (1963).

3. COHEN,M.M. et SHAW,Margery,W.: Specific effects of viruses and antimetabolites on mammalian chromosomes. In Vitro 1. 50 (1965).

4. COHEN,M.M.; CAPRARO,V.J. et TAKAGI,N.: Pericentric inversion in a group D chromosome (13-15) associated with amenorrhea and gonadal dysgenesis. Ann.Hum.Genet 30: 313 (1967).

5. COHEN,M.; HIRSCHHORN,K. et FROSCH,W.: In vivo and in vitro chromosome damage induced by LSD-25. New Engl. J. Med. 227: 1043 (1967).

6. COHEN,M.M. et DAVIDSON,R.G.: An inherited pericentric chromosomal inversion (46, inv3[p-q+] associated with skeletal anomalies. J.Pediat. 79: 456 (1971).

7. COOPER,K.W.; ZIMMERING,S. et KRIVSHENKO,J.: Interchromosomal effects and segregation. Proc.Nat.Acad.Sci.Wash. 41: 911 (1955).

8. CRANDALL,Barbara,F. et SPARKES,R.S.: Pericentric inversion of a number 15 chromosome in nine members of one family. Cytogenetics 9: 307 (1970).

9. DAHL,G.: Chromosomal conditions in congenital heart diseases. Acta paed. Scand. 59: 65 (1970).

10. DARLINGTON,C.D.: Recent advances in cytology (Churchill Ltd., London, 1937).

11. DISHOTSKI,N.I.; LOUGHMAN,W.D.; MOGAR,R.E. et LIPSCOMB,W.R.: LSD and genetic damage. Science 172: 431 (1971).

12. DUTRILLAUX,B. et LEJEUNE,J.: Etude de la descendance des individus porteurs d'une translocation t(DqDq). Ann. Génét. 13: 11 (1970).

13. EGOZCUE,J.; IRWIN,S. et MARUFFO,C.A.: Chromosomal damage in LSD users, JAMA 204: 214 (1968).

14. ELLIS,J.R.; MARSHALL,R. et PENROSE,L.S.: An aberrant small acrocentric chromosome. Ann.Hum.Genet. 26: 77 (1962).

15. FERGUSON-SMITH,M.A.: Clinical cytogenetics. Proc. 3th int. Congr. Hum. Genet. Chicago 1966, pp. 72-75 (The Johs Hopkins Press, Baltimore 1967).

26. FORD,C.E.: Meiosis in mammals. Proc.Conf.Int.Comparative Mammalian Cytogenetics, Hanover 1968, pp. 91-106 (Springer-Verlag, New York, 1969).

27. GERMAN,J.; ARCHIBALD,R. et BLOOM,D.: Chromosomal breakage in a rare and probably genetically determined syndrome of man. Science 148: 506 (1965).

28. GILMOUR,D.G.; BLOOM,A.D.; LELE,K.P.; ROBBINS,E.S. et MAXIMILIAN,C.: Chromosomal aberrations in users of psychoactive drugs. Arch.Gen.Psychiat. 24: 268 (1971).

29. GRAY,J.E.; MUTTON,D.E. et ASHBY,D.W.: Pericentric inversion of chromosome 21. A possible further cytogenetic mechanism in mongolism. Lancet i: 21 (1962).

30. GROUCHY,J. de; EMERIT,I.; CORONE,P.; VERANT,P.; LAMY,M. et SOULIE,P.: Inversion péricentrique probable du chromosome No 2 et malformations congénitales chez un garçon. Ann.Génét. 6: 21 (1965).

31. GROUCHY,J. de; THIEFFRY,S.; ARTHUIS,M.; GERBEAUX,J.; POUPINET,S.; SALMON,Ch. et LAMY,M.: Chromosomes marqueurs familiaux et aneuploidie. Rôle possible de l'interaction chromosomique. Ann.Génét. 7: 76 (1964).

32. GROUCHY,J.; FREZAL,J.; BITAN,A.; JAMMET,M.L. et LAMY,M: Remaniement d'un chromosome X,6-12 chez un trisomique 21. Ann.Génét. 8: 67 (1965)

33. GROUCHY,J. de; THIEFFRY,S.; AICARDI,J.; CHEVRIE,J.J. et ZUCKER,G.: Trisomie partielle C par translocation t(Cp-;Dq+) et remaniement d'un C(p-q+). Arch. franç.Pédiat. 24 : 859 (1967).

34. HIRSCHHORN,K et COHEN,M.: Induced chromosomal aberrations with special reference to man. Proc.Conf.Int.Comparative Mammalian Cytogenetics, Hanover 1968, pp. 49-67 (Springer-Verlag, New York, 1969).

35. HOOFT,C.; COETSIER,H. et ORYE,E.: Syndrome de Turner et inversion péricentrique probable du chromosome No 2 (45,X,2[p+q-]). Ann.Génét.11: 181 (1968).

36. HSU,T.C.: Mammalian chromosomes in vitro. I.The karyotype of man. J.Heredity 43: 167 (1952).

37. JACOBS,P.A.; BRUNTON,M. et COURT BROWN,W.M.: Cytogenetic studies in leukocytes of the general population. Subjects of ages 65 years and more. Ann.Hum.Genet. (Lond) 210: 352 (1966).

38. JACOBS,P.A. et ROSS,A,: Structural abnormalities of the Y chromosome in man. Nature 210: 352 (1966).

39. JACOBS,P.A.; CRUICKSHANK,G.; FAED,M.J.W.; FRACKIEWICZ,A.; ROBSON,E.B.; HARRIS,H. et SUTHERLAND,I.: Pericentric inversion of a group C autosome: A study of three families. Ann.Hum.Gen. (Lond) 31: 219 (1967).

40. JOHN,B. et LEWIS,K.R.: Protoplasmalogia VI/F1. The meiotic system, pp.67-71 (Springer-Verlag, Wien-New York 1965).

41. KAJII,T.; HOMMA,T.; OIKAWA,K.; FURUYAMA,M. et KAWARAZAKI,T.: Cri du chat syndrome. Arch.Dis.Childh. 41: 97 (1966).

42. KOMAI,T. et TAKAHU,T,: On the effect of the X-chromosome on crossing-over in Drosophila virilis. Cytologia(Tokyo) 12: 357 (1942).

43. LAESTADIUS,N.D.; AASE,J.M. et SMITH,D.W.: Normal inner canthal and outer orbital dimensions. J.Pediat. 74: 465 (1969).

44. LEJEUNE,J.: Autosomal disorders. Pediatrics 32: 326 (1963).

45. LEJEUNE,J.: Origin and significance of autosomal abnormalities. Proc. 11th Congr. Int.Genet., The Hague 1963, pp. 823-831 (Pergamon Press, Oxford/London/ Edinburgh/ New York/Paris/Frankfurt 1964).

46. LEJEUNE,J.; LAFOURCADE,J.; BERGER,R.; VIALATTE,J; BOESWILLWALD,M.; SERINGE,P. et TURPIN,R.: Trois cas de délétion partielle des bras courts d'un chromosome 5. C.R.Acad.Sci.(Paris) 257: 3098 (1963).

47. LEJEUNE,J.; LAFOURCADE,J.; DE GROUCHY,J.; BERGER,R.; GAUTIER,Marthe; SALMON,Ch. et TURPIN,R.: Délétion partielle du bras court du chromosome 5. Individualisation d'un nouvel état morbide. Sem.Hôp.(Paris) 40: 1069 (1964).

48. LEJEUNE,J.; LAFOURCADE,J.; BERGER,R. et RETHORE,Marie-Odile: Maladie du cri du chat et sa réciproque. Ann.Génét. 8: 11 (1965).

49. LELE,K.P.; DENT,T. et DELHANTY,J.D.: Chromosome studies in five cases of coloboma of the iris. Lancet i: 576 (1965).

5o. LEVINE,R.P. et LEVINE,E.E.: Variable crossing over arising in different strains of Drosophila pseudobscura. Genetics 40: 399 (1955).

51. LEWIS,E.B.: The phenomenon of position effect. Adv.Genet.3: 75 (1950).

52. LUBS,H.A. et RUDDLE,F.H.: Chromosomal abnormalities in the human population: estimation of rates based on New Haven new-born study. Science 169 (1970).

53. LUCIANI,J.M.: Recherches sur les chromosomes méiotiques de l'homme. Thèse de Doctorat en Médecine, Marseille (1968).

54. LUCIANI,J.M.: Les chromosomes méiotiques de l'homme.I. La méiose normale. Ann.Génét. 13: 101 (1970).

55. LUCIANI,J.M.: Les chromosomes méiotiques de l'homme.II. Le nucléole. Les chiasmas. III. La stérilité masculine. Ann.Génét. 13: 169 (1970).

56. McCLINTOCK,B.: Cytological observations on deficiency involving known genes, translocations and inversions in zea mays. Missouri Agr.Exp.Sta.Res.Bull.163: 1 (1931).

57. McCLINTOCK,B.: The association of non-homologous parts of chromosomes in the mid-prophase of meiosis in zea mays. Z.Zellforsch. u. Mikr.Anat.19 : 191(1933).

58. McGAVIN,D.D.M.; CANT.J.S.; FERGUSON-SMITH,M.A. et ELLIS,P.: The cri du chat syndrome with apparently normal karyotype. Lancet ii: 326 (1967).

59. McIlree,M.E.; PRICE,W.H.; COURT BROWN,M.W.; TULLOCH,W.S.; NEWSAM,J.E. et MACLEAN,N.: Chromosome studies on testicular cells from 50 subfertile men. Lancet 2: 69 (1966).

60. MOORHEAD,P.S.; NOWELL,P.C.; MELLMANN,W.J.; BATTIPS,D.M. et HUNGERFORD,D.A.: Chromosome preparations of leukocytes cultures from human peripheral blood. Exp.Cell Res. 20: 613 (1960).

61. MORGAN,T.H.; BRIDGES,L.B. et SCHULTZ,J.: Constitution of the germinal material in relation to heredity. Carnegie Inst.Wash.Yr.Book 32: 298 (1933).

62. NEEL,J.V.: Changing perspectives on the genetic effects of radiations (Charles C. Thomas Company, Springfield, 1963).

63. RAMEL,A.: Interchromosomal effects of inversions in Drosophila melanogaster. II. Non-homologous pairing and segregation. Hereditas 48: 59 (1962).

64. REDFIELD,H.: Recombination increase due to heterologous inversions and the relation to cytological length. Proc.Nat.Acad.Sci.(Wash.) 41: 1084 (1955).

65. REDFIELD,H.: Egg mortality and interchromosomal effects on recombination. Genetics 42: 712 (1955).

66. RHOADES,M.M.: Meiosis. In: The Cell,III. J.Brachet et A.E.Mirsky,eds (Academic Press, New York, 1961).

67. SANDERS,H.J.: Chemical mutagens: An expanding roster of suspects. Chem.Eng.News, June 2 : 54 (1969).

68. SHAW,Margery,W.: Human chromosome damage by chemical agents. Annu.Rev.Med. 21: 409 (1970).

69. SCHMID,W.: DNA replication patterns of human chromosomes. Cytogenetics 2: 175 (1963).

70. SCHMID,W.: Pericentric inversions: Report on two malformation cases suggestive of parental inversion heterozygosity. J.Génét.Hum.16: 89 (1967).

71. SCHMID,W.: Familial constitutional panmyelopathy, Fanconi's anemia[F.A.]. II. A discussion of the cytogenetic findings in Fanconi's anemia. Seminars in Hematology 4: 241 (1967).

72. SCHROEDER,T.M.; ANSCHUETZ,F. et KNOPP,A.: Spontane Chromosomenaberrationen bei familiärer Panmyelopathie. Humangenetik 1: 194 (1964).

73. SCHULL,W.J.: Mutations: Second Macy Conf.Genet. (Univ.Mich.,Ann Arbor, 248pp,1962).

74. SCHULL,W.J.: Genetics hazards of ionizing radiations. Environmental Health Series, Washington 999-RH-33: 51 (1968).

75. SCHULTZ,J. et REDFIELD,H.: Interchromosomal effects on crossing-over in Drosophila. Cold Sprg. Har. Symp. Quant. Biol. 16: 175 (1951).

76. SOLOMON,Irene,L.; HAMM,Ch.W. et GREEN,Orville,C.: Chromosome studies on testicul tissue cultures and blood leukocytes of a male previously reported to have no Y chromosome. New Engl.J.Med. 271: 586 (1964).

77. SPARKES,R.S.; MULLER,H.M et VEOMETT,I.C.: Inherited pericentric inversion of a human Y chromosome in trisomic Down's syndrome. J.med.genet.Lond. 7: 59 (19

78. STEINBERG,A.G. et FRASER,F.C.: Studies on the effects of X-chromosome inversions on crossing-over in the third chromosome of Drosophila melanogaster. Genetics 29: 83 (1944).

79. STURTEVANT,A.H.: A crossover reducer in Drosophila melanogaster due to inversion of a section of the third chromosome. Biol.Zbl. 46: 697 (1926).

80. STURTEVANT,A.H. et BEADLE,G.W.: The relations of inversions in the X-chromosome of Drosophila melanogaster to crossing-over and disjunction. Genetics 21: 554 (1936).

81. STURTEVANT,A.H., in : T.H.Morgan et A.H.Sturtevant, Carnegie, Inst., Wash. Year Book 43: 164 (1944).

82. SUMMIT,R.L. et ATNIP,R.L.: Chromosomal aberrations with normal phenotype: four examples. Ala.J.Med.Sci.3: 483 (1966).

83. SWANSON,C.P.: Cytology and cytogenetics (Prentice-Hall, Engle Wood Cliffs, New Jersey, 1957).

84. TAYLOR,Angela,I.: Patau's, Edwards' and cri du chat syndrome: A tabulated summary of current findings. Develop.Med. and Child Neurology 9: 78 (1967).

85. WALZER,S.; BREAU,G. et GERALD,P.S.: A chromosome survey of 2400 normal newborn infants. J.Pediat. 74: 438 (1969).

86. WEITKAMP,L.R.; JANZEN,M.K.; GUTTORMSEN,S.A. et GERSHOWITZ,H.: Inherited pericentr inversion of chromosome number two : a linkage study. Ann.Hum.Genet., Lond. 3 53 (1969).

87. WESTERGAARD,M.: Studies on the mechanism of crossing over: 1. Theoretical considerations. C.R.Lab.Carlsberg 34: 359 (1964).

88. WHITE,M.J.D.: Animal cytology and evolution (University Press, Cambridge, 1954).

89. WOLF,U.; REINWEIN,H.; GEY,W. et KLOSE,J.: Cri-du-chat-Syndrome mit Trnaslokation 5/D2 . Humangenetic 2: 63 (1966).

90. WONG,J.; ROBSON,M. et PITT,D.B.: Pericentric inversion of a chromosome in group 6-12 + X. Hum.Chrom.Newslett. 19: 38 (1966).